

Gestione dell'Infiammazione nel Postoperatorio

Fabrizio I Camesasca

Eye Center

Humanitas Research Hospital

Direttore: Prof. Paolo Vinciguerra

I have a financial interest in this presentation



AICCER, Firenze
Marzo 2015



Sommario

- Chirurgia della cataratta e infiammazione
- Edema maculare cistoide
- Farmaci disponibili e loro meccanismo d'azione
- Endoftalmite postoperatoria
- MRSA
- Permanenza di un farmaco sulla superficie oculare

Chirurgia della Cataratta e Infiammazione

- La chirurgia della cataratta è la **più frequente** chirurgia elettiva effettuata nei paesi avanzati
- Le metodologie chirurgiche sono migliorate significativamente negli anni
- Il rischio di complicanze si è ridotto (**4%**)
- In un paziente senza altre patologie oculari, ci si può attendere realisticamente un visus di 10/10

Kessel L, Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1915-24

Chirurgia della Cataratta e Infiammazione

- La chirurgia della cataratta induce **infiammazione**: rilascio di prostaglandine, richiamo di neutrofili e macrofagi sul luogo del trauma
- Infiammazione non controllata può causare **complicazioni**:
 - Sinechie posteriori, uveite, glaucoma secondario
 - Edema corneale
 - Puntate ipertensive oculari
 - Opacità della capsula posteriore
 - Edema maculare cistoide (Irvine- Gass)
- I pazienti si aspettano un decorso postoperatorio **non** complicato
- L'uso profilattico di agenti anti-infiammatori è pratica comune ed un punto fermo della moderna chirurgia della cataratta

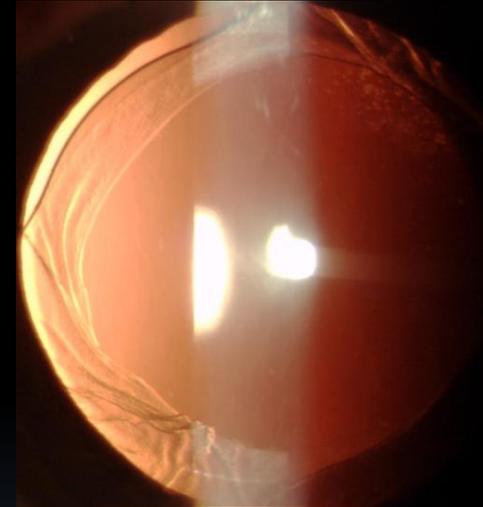
Kessel L, Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1915-24

El-Harazi. Curr Opin Ophthalmol. 2001;12:4-8

Pleyer U. Ophthalmol Ther. Dec 2013; 2(2): 55-72

Chirurgia della Cataratta e Infiammazione

- Due gruppi di farmaci per il controllo dell'infiammazione:
 - **Steroidi**
 - Potenti inibitori dell'infiammazione
 - **FANS**
 - Inibiscono la cicloossigenasi, che catalizza la formazione di prostaglandine e trombossani
- Lo strumento farmacologico **più adottato** nell'immediato **postoperatorio** oftalmico è l'associazione **antibiotico-steroidi**.



Kessel L, Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1915-24

Chirurgia della Cataratta ed Edema Maculare

- La chirurgia della cataratta induce **edema maculare** cistoide (1.2 %-3.3%)
- Cinicamente significativo: <6%
- Rilevato da **OCT**: 9%-19%

AAO Preferred Practice Pattern – Cataract in the adult eye – 2011
Perente I, Curr Eye res, 2007 32(3) 241-247
Eriksson U, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011 249 (3)349-359

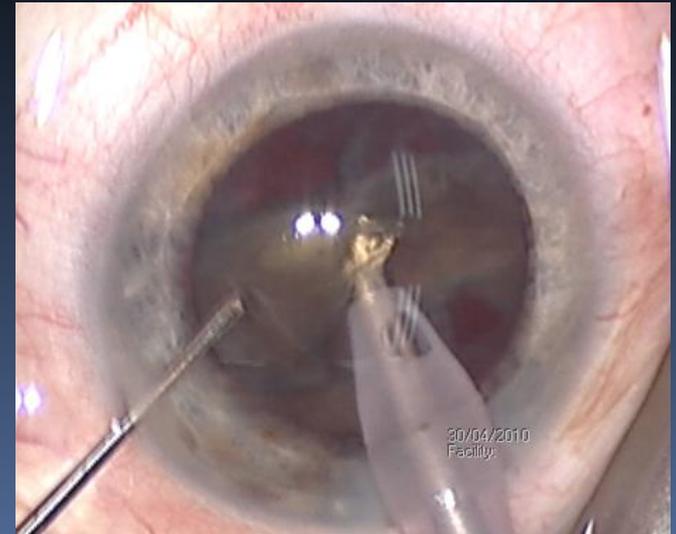
Chirurgia della Cataratta ed Edema Maculare

- L'edema maculare cistoide:
 - causa comune di riduzione del visus dopo chirurgia della cataratta
 - si può sviluppare anche se la chirurgia della cataratta è stata **priva di complicazioni**
- I pazienti possono riferire un visus ridotto in qualità anche senza che questo sia ridotto in decimi

Lobo C, Ophthalmologica 2012

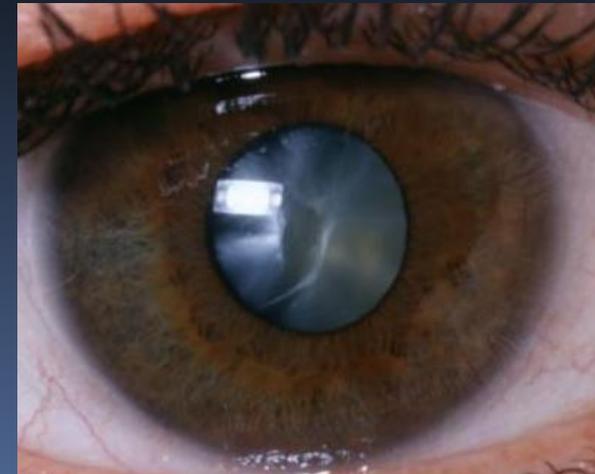
Henderson BA, J Cataract Refract Surg 2007 33, (9): 1550-1558

Wittpen JR, Am J Ophthalmol 2008 146(4), 554-560



Chirurgia della Cataratta ed Edema Maculare

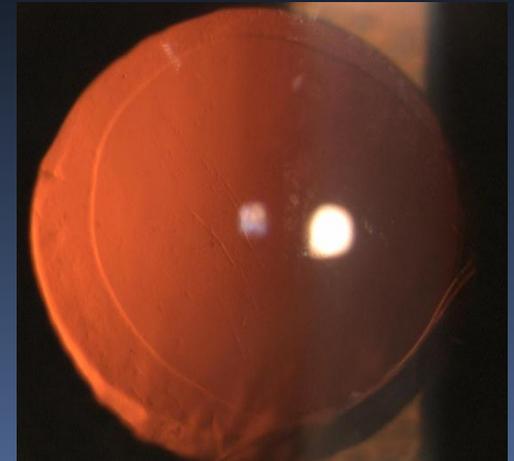
- Attenzione ai pazienti con maggior rischio di sviluppare edema maculare:
 - **Diabetici**
 - CME nell'occhio adelfo (50%)
 - Complicazioni intraoperatorie più comuni
 - PSX
 - IFIS
 - Uveite
 - Cataratte dense (> US, > BSS)
 - ERM
 - Artrite reumatoide



Henderson BA, J Cataract Refract Surg 2007 33, (9): 1550-1558

Azione degli Steroidi

1. I corticosteroidi **riducono** l'infiammazione intraoculare, espressa dalla presenza di cellule e Tyndall in camera anteriore
2. Riducono altresì i sintomi associati:
 1. Fotofobia
 2. Edema
 3. Dolore
 4. Fastidio oculare



Meccanismi d'Azione dei Corticosteroidi

1. A livello **tissutale**, i corticosteroidi inibiscono:

1. l'infiltrazione cellulare dei leucociti
2. la dilatazione capillare
3. la proliferazione dei fibroblasti
4. la deposizione del collagene
5. la formazione della cicatrice

Pleyer U. Ophthalmol Ther. Dec 2013; 2(2): 55–72

The Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group. Am J

Ophthalmol. 1999;127:537–44.

Meccanismi d'Azione dei Corticosteroidi

1. A livello cellulare:

1. Stabilizzano le membrane intra- ed extracellulari
2. Aumentano la sintesi delle lipocortine antiinfiammatoria
3. Le lipocortine, a loro volta, bloccano la fosfolipasi A₂
4. la fosfolipasi A₂ è l'enzima responsabile della conversione dei fosfolipidi in acido arachidonico, il primo passo della cascata infiammatoria

Pleyer U. Ophthalmol Ther. Dec 2013; 2(2): 55–72
Simone JN. Curr Opin Ophthalmol. 2001;12:63–67
Rhen T. N Engl J Med. 2005;353:1711–1723.

Steroidi, equivalenza potenza antiinfiammatoria e dosaggi

	Relativa potenza anti-infiammatoria	Equivalenza dosaggio (mg)	Capacità ritenzione di sodio	Emivita (ore)
Cortisone	0.8	25	0.8	8-12
Idrocortisone	1	20	1	8-12
Prednisone	4	5	0.8	12-36
Prednisolone	4	5	0.8	12-36
Methyl-prednisolone	5	4	0.5	12-36
Triamcinolone	5	4	0	12-36
Betametasone	25	0.75	0	36-72
Dexametasone	25	0.75	0	36-72

Corticosterodi: Cautele

- Un uso prolungato può, in soggetti sensibili, indurre un rialzo della **pressione** intraoculare, che a volte diviene permanente
- Possono mascherare l'insorgenza di endoftalmite (abbassano le **difese**)
- Un uso prolungato, in pazienti fuchici (sottoposti ad altro intervento) può indurre la formazione di **cataratta**

Corticosterodi: Controindicazioni

- Presenza di patologie corneali con soluzione di continuità dell'**epitelio**
 - Cheratite
 - Difetto epiteliale
 - Post-chirurgia refrattiva di superficie, durante la riepitelizzazione
- Herpes Simplex e Zooster
- Ipersensibilità accertata

FANS e Chirurgia della Cataratta

- I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), sono largamente utilizzati nella chirurgia della cataratta
- Hanno azione anti-infiammatoria, antidolorifica e antiedemigena:
 - **Preoperatorio.** Profilassi del CME nel diabetico
 - **Postoperatorio.**
 - Segmento anteriore
 - Come secondo farmaco, dopo gli steroidi, nel postoperatorio
 - Riduzione delle complicanze (sinechie posteriori, Tyndall, ipertono)
 - Comfort del paziente
 - Segmento posteriore
 - Prevenzione **CME**, soprattutto nel pz diabetico

Lindstrom R, Curr Med Research and Opinions, 2006

Meccanismo d'Azione FANS

- Inibiscono l'enzima **ciclossigenasi** (COX -1, COX-2), essenziale nella biosintesi delle **prostaglandine**.
- Somministrazione topica.
 - penetrano facilmente attraverso la cornea
 - raggiungono concentrazioni efficaci nell'umor acqueo
 - rimangono tali per diverse ore
 - le concentrazioni plasmatiche risultano scarsamente significative.

Potenza FANS vs Steroidi Topici

- Steroidi **molto** più potenti di FANS
- Fondamentali se chirurgia complicata
- Confronto tra terapia post cataratta con steroidi vs FANS: 75% casi non necessitavano di steroidi
- **Difficile** prevedere quali avrebbero necessitato di steroidi
- Combinazione steroidi + FANS: previene CME

*Masket S, J Cataract Refract Surg. 1990 Nov; 16(6):715-8.
Eye World, April 2007*

FANS: Sorveglianza e Controindicazioni

- Possono mascherare insorgenza di infezioni
 - Cautela in progressivo herpes
- Possono ritardare **guarigione** di ferita
- **Epitelio Corneale:**
 - possono causare cheratite
 - rottura dell'epitelio corneale, assottigliamento, erosione, ulcerazione o perforazione della cornea
- **NO** in: denervazione cornea, difetti dell'epitelio corneale, diabete mellito, patologie della superficie oculare (ad es. sindrome dell'occhio secco), artrite reumatoide
- Cautela in **concomitanza** con steroidi topici
- Decolorazione o interazione con LAC morbide (benzalconio cloruro)

Infiammazione Postoperatoria: Endoftalmite

Agenti Causanti

- **Cocchi Gram + (60-80%)**
- **Stafilococchi**
 - Aureus: il 2° più frequente isolato
 - Coagulasi neg.
 - **Epidermidis: IL PIU' FREQUENTE**
 - Epidermidis: esopolisaccaride adesivo, quasi tutti batteri ospedalieri
- **Streptococchi**
 - Pneumoniae, viridans, faecalis

MRSA

1. Introduzione della penicillina: 1940
2. **Staphylococcus Aureus Meticillino-Resistente (MRSA)** Inizialmente identificato negli anni 60.
3. Alle fine degli anni 70: diviene resistente ai composti β -lattamici ed ad altri antibiotici (penicillina, cefalosporine, altri)
4. **Con il termine MRSA si indica al momento la resistenza a tutti gli antibiotici β -lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi)**
5. MRSA: battere in passato confinato nei nosocomi/lungodegenze
6. Al momento sta diventando progressivamente un patogeno dominante nelle infezioni acquisite in **comunità**
7. **Le infezioni da MRSA sono tra le principali cause di morte negli USA**
8. Dal 2002 si sono osservati MRSA **resistenti alla vancomicina**

(O'Brien T, J Cataract Refract Surg, Oct 2007)

(Asbell PA, J Cataract Refract Surg, May 2008)

(Kos VN, Mbio 2012; 22)

Stafilococco: dal EVS (1996) ad Oggi

1. **Endophthalmitis Vitrectomy Study**: lo Stafilococco Coagulase-negativo (epidermidis) era nel 1996 il microorganismo **più frequentemente coinvolto nell'endoftalmite**
2. Lo Stafilococco aureus meticillino-resistente (**MRSA**) è progressivamente aumentato in frequenza come agente causante endoftalmite:
 - 1996 (EVS): 1.9%
 - 1998: 4.1%
 - 2006: **16.7%**
3. La frequenza di meticillino-resistenza negli S. Aureo **aumenta con l'età**

(Asbell PA, Am J Ophthalmol, Jun 2008)

(Blomquist PH, Trans Am Ophthalmol Soc, 104, 2006)

(Friedlin J, Am J Ophthalmol, Aug 2007)

(Olson R, Clin Ophthalmol 2010; 10:1505-1514)

MRSA e Endoftalmite

1. Responsabili del:
 - 18% dei casi colturo-positivi di endoftalmite post-cataratta
 - 41% dei casi di endoftalmite da Stafilococco Aureo
2. Opportuno quindi ottenere colture microbiche nei casi di infezioni della superficie oculare resistenti al trattamento di prima battuta (fluorochinoloni)
3. Gli MRSA possono essere **resistenti** in vitro a **tutte** le generazioni di fluorochinoloni
4. Nel 2010 (Major) sensibili a vancomicina ma meno del 50% erano sensibili ai fluorochinoloni di 4^a generazione

Deramo VA, Am J Ophthalmol, Mar 2008
Major JC Jr, Am J Ophthalmol 2010; 149:278-283

ESCRS 2013

Spettro microbiologico



<i>% Prevalenza</i>	<i>Specie</i>
33-77 %	CNS (<i>S. epidermidis</i>)
10-21%	<i>S. aureus</i>
9-19%	<i>S. β emolitico</i> e <i>S. pneumoniae</i>
6-22%	GRAM – (incluso <i>P. aeruginosa</i>)
>8%	Funghi (<i>candida</i> , <i>aspergillus</i> , etc)

Importanza ed emergenza dei ceppi meticillino resistenti.

Major 2010: > 40% di endoftalmiti post cataratta dovute a *S. aureus* sono dovute a **MRSA**

ESCRS Endophthalmitis Guidelines 2013

Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: Overview of current practice patterns in 9 European countries

Anders Behndig, MD, PhD, Beatrice Cochener, MD, PhD, José Luis Güell, MD, PhD,
Laurent Kodjikian, MD, PhD, FEBO, Rita Mencucci, MD, PhD,
Rudy M.M.A. Nuijts, MD, PhD, Uwe Pleyer, MD, PhD, Paul Rosen, FRCS, FRCOphth,
Jacek P. Szaflik, MD, PhD, Marie-José Tassignon, MD, PhD

- There is a **European convergence** in:
 - antisepsis routines with povidone-iodine
 - use of postoperative topical antibiotics (despite the findings of the ESCRS study)
- The relatively high incidence rates of endophthalmitis in subgroups **without** intracameral **cefuroxime** suggested that **postoperative** levofloxacin alone conferred little benefit.
- An **alternative explanation** is that had this type of antibiotic prophylaxis not been used, the rates across all groups would have been **higher**...

MRSA e Fluorochinolonici

1. MRSA: solo il 15.2% è sensibile ai fluorochinolonici
2. In più studi sono risultati resistenti a TUTTI i fluorochinolonici:
 - 81.8% of MRSE (MR-CNS)
 - 100% of MRSA

(Asbell PA, Am J Ophthalmol, Jun 2008)

(Asbell PA J Cataract Refract Surg 2008; 34:814-818)

(Hori Y, J Cataract Refract Surg, Mar 2009)

(Friedlin J, Am J Ophthalmol 2007; 144:313-315)

MRSA e Aminoglicosidi

I più frequenti MRSA da comunità sono **sensibili** alle tetracicline ed agli **aminoglicosidi**

(Blomquist PH, Trans Am Ophthalmol Soc, 104, 2006)

Gli MRSA presenti sulla superficie **oculare** sono quasi universalmente sensibili agli aminoglicosidi (vancomicina e gentamicina)

(Kotlus BS, Am J Ophthalmol, Nov 2006)

(Moshirfar M, J Cataract Refract Surg, Mar 2006)

MRSA e Netilmicina

1. L'attività della **netilmicina** nei confronti dei MRSA resistenti alla gentamicina e tobramicina è dimostrata

(Blanco AR, Curr Eye Research, 2013; 38:811-816)

(Ida T, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, May 2002)

(Aslan O, Eur J Ophthalmol, Jul-Aug 2008)

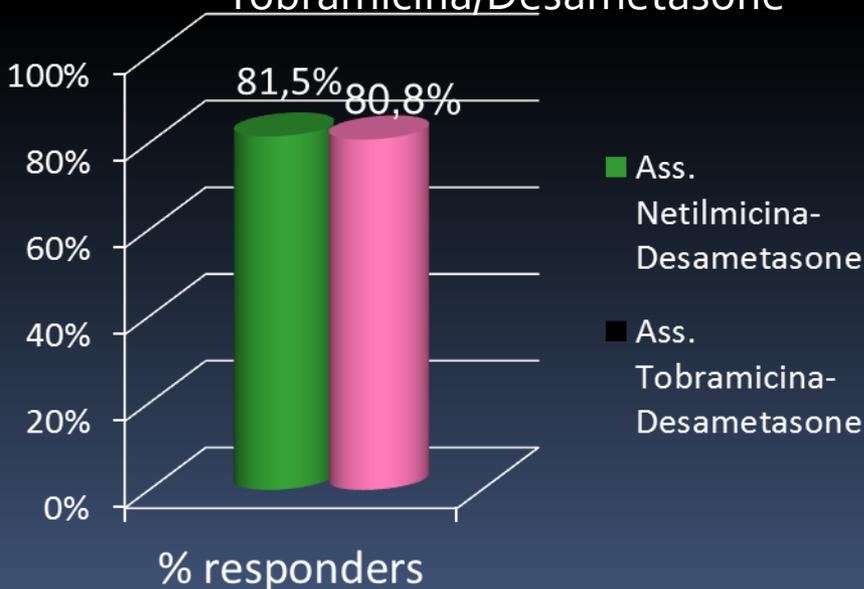
2. La Netilmicina possiede:

1. Un'attività sui gram- e gram+ superiore a quella dell'ofloxacina
2. Attività sui batteri resistenti alla gentamicina

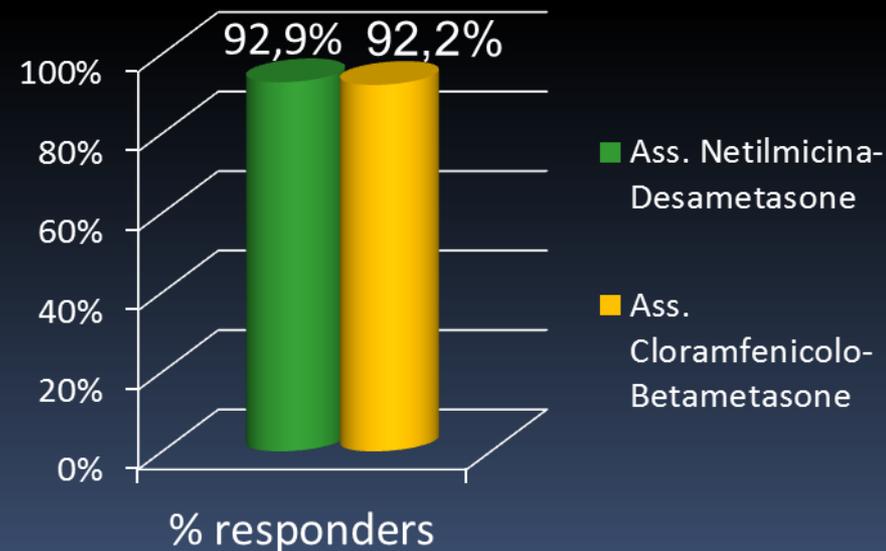
(Sloane H, Can J Ophthalmol, Jan 1981)

Associazione Netilmicina/Desametasone *efficacia nel controllo della flogosi postoperatoria*

Associazione Netilmicina
Desametasone vs
Tobramicina/Desametasone



Associazione Netilmicina
Desametasone vs
Cloramfenicolo/Betametasone



Responders: percentuale di pazienti con riduzione dell'infiammazione in camera anteriore dopo 7 giorni di trattamento

PERMANENZA DEI FARMACI SULLA SUPERFICIE OCULARE E ANNESSI

- **Mucoadesione**: fenomeno fisico-chimico che si verifica all'**interfaccia** tra un materiale bioadesivo e uno strato mucoso
 - Riduce il drenaggio sulla superficie corneale
 - Aumenta il tempo di permanenza delle sostanze sulla superficie oculare
- Tra i prodotti in commercio: mucoadesione
 - xantano gel > carbopol 947 (Dacriogel) > carbopol (Lacrigel)
- Indice di rifrazione simile all'acido ialuronico

(Mazzone MG, ARVO 2006)

COME MIGLIORARE LA PERMANENZA SULLA SUPERFICIE E ANNESSI OCULARI ?

- Forme farmaceutiche **semisolide vs. colliri**:
 - minore velocità di eliminazione
 - maggiore permanenza sulla superficie oculare
- **Tempo di permanenza sulla superficie oculare**:
 - viscosità
 - mucoadesione.
 - **comportamento reologico** (*ῥέω, reo: scorrere, -λογία, -logìa: discorso, espressione, teoria*)
- **Profilo reologico pseudoplastico**
 - concilia **elevato tempo di permanenza** con buona compliance
 - limita meccanismi di difesa che contribuiscono all'eliminazione del prodotto stesso (lacrimazione riflessa, sensazione di corpo estraneo, visione offuscata, ecc)

GEL

- Gel:
 - **viscosità** < unguenti
 - ma... non risentono dell'effetto della **temperatura**
 - caratteristiche fisico chimiche rimangono **inalterate**
- **Mucoadesione:**
 - alcuni gel hanno polimeri in grado di interagire con mucine tissutali
 - comportamento muco adesivo
 - distribuzione **uniforme** sulla superficie oculare
 - **turnover** più **lento** di quello del fluido lacrimale
 - permangono più a lungo a contatto con l'occhio.
- Comportamento reologico di tipo **pseudoplastico**
 - viscosità si riduce durante l'ammiccamento
 - buona compliance del paziente.
- Netildex Gel: Desametasone 1 mg, Netilmicina 3 mg, Xanthan gum (
- Xanthan gum: agente gelificante, polimero di origine naturale ad elevata capacità **mucoadesiva**

TAKE HOME MESSAGE

1. L'infiammazione postoperatoria è un fenomeno da **controllare** accuratamente
2. Mancano studi randomizzati che indichino quali sia la terapia postoperatoria **ideale**
3. I corticosteroidi vengono usualmente utilizzati nell'immediato postoperatorio, quando l'infiammazione è maggiore
4. I corticosteroidi riducono le difese
5. Nell'immediato postoperatorio la penetrazione batterica attraverso gli accessi chirurgici è possibile
 1. Utilizzare un'associazione corticosteroide-antibiotico ad ampio spettro
 2. Ricordarsi che la flora batterica normale dei pazienti sta cambiando rapidamente
 3. MRSA è un patogeno **emergente**
 4. Gli aminoglicosidi (i.e., netilmicina) sono più sicuri di qualunque fluorochinolone nei confronti degli MRSA
 5. La **permanenza** sulla superficie oculare viene aumentata in maniera efficace dai **gel**

AAO Preferred Practice Pattern – Cataract in the adult eye – 2011

ESCRS Endophthalmitis Guidelines 2013

SOI – Linee Guida Clinico-Organizzative sulla Chirurgia della Cataratta – Ott 2014

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !!

